

Braunschweigische  
Wissenschaftliche Gesellschaft

# Jahrbuch 2018

Sonderdruck  
Seiten 33–38



J. CRAMER Verlag • Braunschweig  
2019

## Entwicklung von Therapeutika gegen Haut- und Nagelpilz\*

CHRISTEL MÜLLER-GOYMANN

Institut für Pharmazeutische Technologie, TU Braunschweig, Mendelssohnstr. 1,  
DE-38106 Braunschweig, E-mail: c.mueller-goymann@tu-braunschweig.de

Pilzinfektionen werden eingeteilt in systemische bzw. tiefe Mykosen und in oberflächliche Mykosen. Während die erstgenannten schwerwiegende Erkrankungen der inneren Organe wie Lunge oder Gehirn darstellen und vergleichsweise selten auftreten, betreffen oberflächliche Pilzinfektionen der Haut und ihrer Anhangsorgane wie z.B. Fuß- und Fingernägel viele Patienten, verlaufen jedoch im Allgemeinen weniger schwerwiegend bzw. vergleichsweise mild. Zwischen 20 und 25% der Bevölkerung leiden mindestens einmal im Leben an einer Mykose der Haut oder an einer Onychomykose der Nägel, Tendenz steigend (Havlickova et al. 2008). Begünstigende Faktoren sind fortgeschrittenes Lebensalter mit reduzierter Immunabwehrfunktion, Vorerkrankungen wie beispielsweise Diabetes oder Adipositas und ungünstige, das Pilzwachstum fördernde Umgebungsbedingungen wie feuchtes Milieu in geschlossenen Schuhen/Gummistiefeln/Schutzhandschuhen, in Gemeinschaftseinrichtungen wie Schwimmbädern, Saunen. Auch übertriebene, mit Schädigung der Schutzfunktion der Hautbarriere einhergehende Hygiene- und Hautpflegemaßnahmen leisten Pilzerkrankungen Vorschub. Andererseits erhöht unzureichende, d.h. zu seltene Reinigung, die Belastung mit Erregern und ihren ebenso infektiösen Dauerformen, den Sporen.

Pilzinfektionen der Haut neigen dazu, auf den Nagel überzugreifen, insbesondere wenn sie längere Zeit bestehen und unbehandelt bleiben. Meistens handelt es sich mit > 90% aller oberflächlichen Pilzinfektionen um Infektionen mit Erregern aus der Gruppe der Dermatophyten (Kumar & Kimball 2009), von denen in Deutschland *Trichophyton rubrum* ein besonders häufiger Verursacher von Fuß- und Nagelpilz ist. Dermatophyten verstoffwechseln Keratin, das sowohl in abgestorbenen Zellen der obersten Hautschicht, im Stratum corneum (Hornhaut), als auch im Nagelmaterail reichlich vorhanden ist.

Für die Behandlung von Haut- oder Nagelpilzinfektionen steht eine Reihe an Arzneistoffen zur Verfügung. Alle sind kleine Moleküle und besitzen lipophile

---

\* Der Vortrag wurde am 09.03.2018 vor der Plenarversammlung der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft gehalten.

Eigenschaften (Mertin & Lippold 1997). Ihr gemeinsames Wirkprinzip ist ein spezifischer Eingriff in Stoffwechselvorgänge der Erreger, ohne humane Zellen zu schädigen. Antimykotika werden als Lösungen, Emulsionen oder Cremes formuliert, mit denen eine Hautmykose in einer meist mehrwöchigen Therapie erfolgreich behandelt werden kann. Nicht oder unzureichend behandelte Pilzinfektionen der Haut können hingegen auf den Nagel übergreifen. Bei einem Drittel der Pilzinfektionen sind Haut und Nagel gleichzeitig betroffen (Szebietowski et al. 2006). Eine Onychomykose benötigt erheblich längere Zeit bis zur Eradikation der Pilzinfektion, insbesondere wenn Fußnägel befallen sind, die relativ langsam wachsen (durchschnittlich 2-3 mm/Monat) (Gupchup & Zatz 1999). Die Erneuerung eines Großzehennagels dauert beispielsweise bis zu einem Jahr, während die Hautoberfläche innerhalb von 14 Tagen komplett erneuert wird (Reddy et al. 2000). Außerdem ist zu berücksichtigen, dass Haut und Nagel unterschiedlich aufgebaut sind und die Formulierung des Antimykotikums auf diese unterschiedliche Struktur abgestimmt sein muss, damit der Arzneistoff im infizierten Gewebe verfügbar wird. Der Nagel hat aufgrund seines bis zu 25%igen Hydratationsgrades und eines nur 0,1-1%igen Lipidanteils (Walters et al. 2012) vorwiegend hydrophile Eigenschaften und gilt als eine hydrophile Gelmembran mit einer ebenfalls vorhandenen lipophilen Route (Kobayashi et al. 1999). Die oberste Schicht der Haut, das Stratum corneum (Hornhaut), ist deutlich lipophiler und wird als eine lipophile Verteilungsmembran angesehen (Selzer et al. 2013).

Bisher sind keine antimykotisch wirkenden Formulierungen kommerziell erhältlich, die zur simultanen Therapie von Haut- und Nagelpilz zugelassen sind. Die Herausforderung ist es, Formulierungen zu entwickeln, die den enthaltenen Arzneistoff sowohl für infizierte Haut als auch für infiziertes Nagelmaterial verfügbar machen. Dies würde eine patientenfreundlichere Anwendung nur eines Arzneimittels gegenüber der Verwendung verschiedener Formulierungen bedeuten. Eine in meiner Arbeitsgruppe entwickelte geeignete Formulierung wurde zum Patent angemeldet, ist seit 2017 als Rezepturgrundlage in das NRF (Neues Rezeptur-Formularium) aufgenommen worden und steht allen Apotheken für individuelle Rezepturanfertigungen zur Verfügung.

Die entwickelte Formulierung ist eine flüssige Emulsion bei niedrigen Temperaturen wie Kühlschranktemperatur. Bei Temperaturerhöhung oberhalb von ca. 12–15°C geliert die Emulsion zu einem System mit cremartiger Konsistenz. Diese ungewöhnliche Verfestigung bei Temperaturerhöhung – schließlich schmelzen bzw. verflüssigen sich feste Systeme üblicherweise bei Temperaturerhöhung – hat die Kennzeichnung als „Thermogel“ veranlasst. Sowohl im flüssigen als auch im gelierten Zustand der Formulierung ist der antimykotisch wirkende Arzneistoff in der gewählten Konzentration gut löslich und damit schnell und einfach einarbeitbar. Direkt aus der Kühlung entnommen kann die Formulierung auf die infizierte Stelle aufgesprüht oder aufgepinselt werden, läuft aufgrund ihrer temperaturbeeinflussten Verfestigung nicht ab und verbleibt punktgenau am Applikationsort. Alternativ

Prozentuale Zusammensetzung des Thermogels

Poloxamer 407	20
Mittelkettige Triglyceride	5
Isopropanol	12,5
Propylenglykol	12,5
Gereinigt. Wasser	50



Flüssig bei 4°C



Halbfest bei 20°C

kann das bei Raumtemperatur verfestigte Thermogel auch manuell aufgetragen und eingerieben werden. Nach der Applikation auf Haut und Nagel setzt das Thermogel das eingearbeitete Antimykotikum frei und fördert dessen Eindringen in die jeweiligen Gewebeschichten sowohl der Haut als auch des Nagels (Lusiana & Müller-Goymann 2011).

Zur Untersuchung des Penetrations- und Permeationsvermögens von arzneistoffhaltigen Formulierungen werden in der präklinischen Phase der Arzneimittelentwicklung Humanhautspenden aus der plastischen Chirurgie eingesetzt. Nagelspenden sind hingegen aus verständlichen Gründen nicht von lebenden sondern höchstens von verstorbenen Spendern verfügbar und aufgrund ihrer Wölbung auch kaum für ex vivo Untersuchungen geeignet. Als akzeptiertes Modell des humanen Nagels gelten passend zugeschnittene Rinderhufplättchen mit einer Dicke von ca 100 µm. Als Alternative wurden Keratinplättchen aus natürlich blondem bzw. ergrauten Humanhaar von uns entwickelt (Lusiana et al. 2011). Am Beispiel beider Nagelmodelle konnte gezeigt werden, dass der Arzneistoff Terbinafinhydrochlorid in 1%iger Konzentration aus dem Thermogel in herausragender Weise durch das Nagelmodell permeiert und damit *in vivo* auch das Gewebe unter der Nagelplatte erreichen sollte. Außerdem reichert sich der Arzneistoff im Nagelmodell selbst an und bietet so die Voraussetzung zuverlässig *Trichophyton rubrum* Mikroorganismen abzutöten.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde ein infiziertes Nagelmodell auf Basis sowohl von Rinderhufplättchen als auch von Keratinfilmten aus Haarkeratin entwickelt (Lusiana et al. 2013). Dazu wurden aktivierte *Trichophyton rubrum* Mikroorganismen für eine Infektion der beiden Nagelmodelle verwendet, nach ausreichender Inkubation auf frisches Nährmedium umgesetzt und nach Applikation des mit 1% Terbinafinhydrochlorid beladenen Thermogels auf dessen pilzabtötende

Effekte untersucht. Terbinafinhydrochloridhaltiges Thermogel ist zur Abtötung der Mikroorganismen im infizierten Nagelmodell herausragend geeignet und schneidet teilweise besser ab als zugelassene Formulierungen mit anderen Arzneistoffen in deutlich höherer Konzentration (Täuber & Müller-Goymann 2014). Es stellt damit eine neuartige Therapiemöglichkeit der Onychomykose dar, weil äußerlich anzuwendende Formulierungen mit dem Arzneistoff Terbinafinhydrochlorid nicht im Markt für die Nagelpilzbehandlung zugelassen sind. Stattdessen müssen betroffene Patienten Tabletten mit Terbinafin-HCl einnehmen, die als systemische Therapie und aufgrund damit verbundener erhöhter Dosierung des Arzneistoffs unerwünschte Nebenwirkungen zur Folge haben können.

Im Vergleich mit kommerziellen Formulierungen zur Behandlung von Hautpilz schneidet das Thermogel mit einem Gehalt von 1% Terbinafinhydrochlorid gleich gut bis besser ab – sowohl die Ex-vivo-Permeationsfähigkeit des Arzneistoffs durch die oberen Hautschichten humaner Hautspenden als auch die fungizide Effizienz in einem infizierten Stratum corneum Modell betreffend (Täuber & Müller-Goymann 2015C). Als Fazit der Untersuchungen ergibt sich die Möglichkeit, mit dem 1% Terbinafinhydrochlorid enthaltenden Thermogel simultan Haut- und Nagelpilz therapieren zu können (Täuber & Müller-Goymann 2015D).

Die Untersuchungen wurden auf ein weiteres Antimykotikum (Ciclopiroxolamin) ausgedehnt. Äußerlich anzuwendende Formulierungen dieses Arzneistoffs sind zur Therapie von einerseits Haut- und andererseits von Nagelpilzinfektionen zugelassen und kommerziell als Medikamente verschreibungsfrei erhältlich. Allerdings unterscheiden sich die Arzneistoffkonzentrationen und die Art der Formulierung – je nachdem, ob eine Haut- oder Onychomykose zu behandeln ist. So werden gegen Onychomykose mit ca 8% erheblich höhere Konzentrationen als bei einer Hautmykose (ca 1% Ciclopiroxolamin) eingesetzt. Aufbauend auf den herausragenden Ergebnissen des Thermogels mit Terbinafinhydrochlorid stellte sich die Frage, ob ein ca. 1% Ciclopiroxolamin enthaltendes Thermogel sich für eine simultane Therapie von Haut- und Nagelpilz eignet bzw. wie es im Vergleich mit kommerziellen Formulierungen mit teilweise höherer Arzneistoffkonzentration abschneidet. Auch für diesen Arzneistoff bestätigt sich die Überlegenheit bzw. Gleichwertigkeit des Thermogels zur Onychomykose- bzw. Hautpilzbehandlung im infizierten Nagelmodell sowie im infizierten Hornhautmodell im Vergleich mit kommerziell zugelassenen Formulierungen. Hier ist hervorzuheben, dass ein Thermogel mit einem nur 1% igen Ciclopiroxolamingehalt gleich gute Ergebnisse hinsichtlich effizienter Pilzabtötung erzielt wie ein kommerzieller Nagellack mit 8% Arzneistoffgehalt (Täuber & Müller-Goymann 2015C). Dieses Ergebnis ist im Kontext des Penetrations- und Permeationsvermögens des Arzneistoffs aus dem Thermogel zu sehen (Täuber & Müller-Goymann 2015A). Auch für diesen Arzneistoff ist als Fazit zu ziehen, dass eine simultane Behandlung von Onychomykose und Hautpilz möglich ist (Täuber & Müller-Goymann 2015B und D).

## Literatur

- GUPCHUP, G. & J. ZATZ (1999): Structural characteristics and permeability properties of the human nail: A review. – J. Cosmet. Sci. **50**: 363–385.
- HAVLICKOVA, B., V. CZAICA & M. FRIEDRICH (2008): Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. – Mycoses **51**: 2–15.
- KOBAYASHI, Y., M. MIYAMOTO, K. SUGIBAYASHI & Y. MORIMOTO (1999): Drug permeation through the three layers of the human nail plate. – J. Pharm. Pharmacol. **51**(3): 271–278.
- KUMAR, S. & A.B. KIMBALL (2009): New antifungal therapies for the treatment of onychomycosis. – Expert Opin Invest Drugs **18**(6): 727–734.
- LUSIANA, S. REICHL & C.C. MÜLLER-GOYMANN (2011): Keratin film made of human hair as a nail plate model for studying drug permeation. – Eur. J. Pharm. Biopharm. **78**: 432–440.
- LUSIANA & C.C. MÜLLER-GOYMANN (2011): Preparation, characterization, and in vitro permeation study of terbinafine HCl in poloxamer 407-based thermogelling formulation for topical application. – AAPS PharmSciTech **12**(2): 496–506.
- LUSIANA, S. REICHL & C.C. MÜLLER-GOYMANN (2013): Infected nail plate model made of human hair keratin for evaluating the efficacy of different topical antifungal formulations against *Trichophyton rubrum* in vitro. – Eur J. Pharm. Biopharm. **84**(3): 599–605.
- MERTIN, D. & B.C. LIPPOLD (1997): In-vitro permeability of the human nail and of a keratin membrane from bovine hooves: prediction of the penetration rate of antimycotics through the nail plate and their efficacy. – J. Pharm. Pharmacol. **49**(9): 866–872.
- Neues Rezeptur Formularium, <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=674> Aufruf am 10.01.2019.
- REDDY, M., R. GUY & A. BUNGE (2000): Does Epidermal Turnover Reduce Percutaneous Penetration? – Pharm. Res. **17**: 1414–1419.
- SELZER, D., M.M.A ABDEL-MOTTALEB, T. HAHN, U.F. SCHAEFER & D. NEUMANN (2013): Finite and infinite dosing: Difficulties in measurements, evaluations and predictions. – Adv. Drug. Delivery. Rev. **2**: 278–294.
- SZEPIETOWSKI, J.C., A. REICH, E. GARLOWSKA, M. KULIG & E. BARAN (2006): Factors influencing coexistence of toenail onychomycosis with tinea pedis and other dermatomycoses: A survey of 2761 patients. – Arch. Dermatol. **142**: 1279–1284.
- TÄUBER, A. & C.C. MÜLLER-GOYMANN (2014): Comparison of the antifungal efficacy of terbinafine hydrochloride and ciclopirox olamine containing formulations against the dermatophyte *Trichophyton rubrum* in an infected nail plate model. – Mol. Pharm. **11**(7): 1991–1996.
- TÄUBER, A. & C.C. MÜLLER-GOYMANN (2015, 2015A): In vitro permeation and penetration of ciclopirox olamine from poloxamer 407-based formulations – comparison of isolated human stratum corneum, bovine hoof plates and keratin films. – Int. J. Pharm. **489**: 73–82.

TÄUBER, A. & C.C. MÜLLER-GOYMANN (2015, 2015B): Simultaneous topical antifungal skin and nail therapy: A Prospective Treatment Option? – *Akt. Dermatol.* **41**: 418–424.

TÄUBER, A. & C.C. MÜLLER-GOYMANN (2015, 2015C): In vitro model of infected stratum corneum for the efficacy evaluation of poloxamer 407-based formulations of ciclopirox olamine against *Trichophyton rubrum* as well as differential scanning calorimetry and stability studies. – *Int. J. Pharm.* **494**: 304–311.

TÄUBER, A. & C.C. MÜLLER-GOYMANN (2015, 2015D): One for two – one medicine against two diseases. <http://atlasofscience.org/one-for-two-one-medicine-against-two-diseases/>.

TÄUBER, A. & C.C. MÜLLER-GOYMANN (2016): In vitro evaluation of the antifungal efficacy of poloxamer 407-based formulations in an infected nail plate model. – *Int. J. Pharm.* **505**(1–2): 20–23.

WALTERS, K.A., H.M. ABDALGHAFOR & M.E. LANE (2012): The human nail – Barrier characterisation and permeation enhancement. – *Int. J. Pharm.* **435**: 10–21.